

REVIEW ARTICLE

고령에서 염증성 장질환의 치료 – 무엇이 다르고 무엇을 알아야 하는가?

나수영

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 내과

Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients – What Are Different and What Should We Know?

Soo-Young Na

Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

As the incidence of inflammatory bowel disease (IBD) are increasing with an ageing population, the incidence and prevalence of IBD in the elderly continue to increase. Older IBD patients can be classified into two groups; elderly-onset IBD patients and elderly IBD patients who were diagnosed at a young age and transitioning into advanced age. Clinicians must consider elderly-onset specific phenotypes or prognosis and age-related concerns in the treatment of elderly IBD patients. There is a paucity of evidence whether there is a different disease process when IBD occurs in older age yet. Clinicians may expect similar therapeutic effects in older and younger patients in drug selection, but since older patients are often excluded from clinical trials, evidence to support this assumption is currently lacking. Also, the risk of side effects may be higher in elderly patients. Therefore, when making management decisions in the elderly, clinicians should assess an individual's frailty rather than only considering an individual's chronological and biological age. Knowing specific requirements for managing older IBD patients may help to make an appropriate therapeutic strategy for this patient group. (*Korean J Gastroenterol* 2021;77:231-240)

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Crohn disease; Colitis, ulcerative; Aged

서 론

염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)은 서구에서뿐만 아니라 최근 국내와 아시아에서도 발생률과 유병률이 과거와 비교하여 급격히 증가하고 있다.^{1,2} 기대 수명이 증가하면서 인구 구조의 고령화가 사회적 문제로 대두되고 있으며, 이와 함께 IBD 질환에서도 고령에서의 IBD 발생률과 유병률은 지속적으로 증가할 것으로 예상된다.³ 고령의 환자는 연구에 따라 65세 이상 또는 60세 이상으로 정의되고 있으며

고령에서 처음으로 진단 받은 환자군과 젊은 나이에 진단 받았으나 만성적인 질병의 경과로 고령에도 IBD에 이환되어 있는 환자군으로 구분할 수 있다. 고령의 IBD 환자는 2가지 측면에서 젊은 성인의 IBD 환자와 구별될 수 있다. 첫째, 고령에서 발생한 IBD 환자는 질병의 임상증상과 경과, 예후 등이 젊은 성인과 다르므로 진단 시점에 따른 연령을 고려한 맞춤형 치료 계획을 세워야 한다. 특히, 연령 증가 자체는 다양한 악성 종양에 대한 위험 요소이기 때문에 질병의 경과 또는 치료 결과에 따른 악성 종양의 발생의 가능성을 염두해두어야 한

Received May 10, 2021. Revised May 19, 2021. Accepted May 20, 2021.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 나수영, 21431, 인천시 부평구 동수로 56, 가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 내과

Correspondence to: Soo-Young Na, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea. Tel: +82-32-280-5052, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: sktndud@hanmail.net, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3685-6823>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

다. 둘째, 다양한 동반 질환을 가지고 있는 경우가 많은 고령의 IBD 환자는 젊은 성인과는 다른 약물의 효과를 나타낼 수 있으며 특히 약물의 부작용은 중요 관심사이다. 임상 의사는 약물을 선택함에 있어 고령의 환자와 젊은 환자에서 유사한 치료 효과를 기대하지만 고령의 환자들은 임상시험에서 종종 제외되기 때문에 이러한 가정을 뒷받침하는 증거 기반의 근거는 부족하다. 또한 약물의 효과는 연령대에 따라 비슷하더라도 부작용의 위험성은 고령의 환자에서 더 높을 수 있다. 일부 IBD 약물들은 면역억제 기능과 함께 잠재적인 심각한 부작용과 관련이 있는 것으로 알려져 있기 때문에 이러한 위험성은 특히 우려되는 부분이다.

본고에서는 고령 IBD 환자의 임상적 특징과 예후가 젊은 성인과 비교하여 다른 점이 무엇이고 또 고령 IBD 환자들에게 가장 적합한 치료 옵션을 제공하기 위해 임상 의사가 숙지하고 있어야 할 내용들에 대해 알아보하고자 한다.

본 론

1. 역학

IBD는 주로 15세에서 45세에 사이에 발생하며 20대에서 가장 높은 발생률을 보인다.² IBD 진단 시 연령의 중간값은

서구와 국내의 연구에서 비슷한 수치를 보이는데 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC)은 35-40세이고 크론병(Crohn's disease, CD)은 25-30세이다.⁴ 이러한 진단 시 연령 분포로 인해 IBD는 주로 젊은 사람들의 질병으로 간주된다. 그러나 임상 의사는 IBD가 모든 연령에서 발생할 수 있다는 것을 인식하고 고령에서 발생하는 IBD의 진단 가능성에 대해서도 항상 염두해두고 있어야 한다. 서구의 연구에 따르면 환자의 약 10-15%가 60세 이후에 IBD로 진단되며,⁵ IBD 환자에서 60세 이상의 유병률은 25-30% 정도로 보고되고 있다.^{6,7} 국내에서 IBD의 발생률은 과거 35년 동안 지속적으로 증가하고 있으며, 송파-강동 지역의 코호트 연구에서 2015년 기준 인구 10만 명당 발생률은 CD는 2.42명이었고 UC는 6.58명이었다.² 건강보험심사평가원 자료에 의하면 IBD의 환자 수는 2016년 약 56,900명(CD/UC 0.503)에서 2020년 약 73,500명(CD/UC 0.525)으로 증가하였는데 고령에서의 발생률과 유병률도 이와 함께 지속적으로 증가하여 유병률은 2016년에 약 12%에서 2020년에는 약 13.5%였다.⁸ 국내의 고령의 IBD 유병률은 서구에 비해 아직까지 낮은 수치를 보이고 있다. 이유로는 첫째, 국내에서는 서구와 비교하여 IBD 발생이 증가하기 시작한 시점이 얼마되지 않아 연령 증가 코호트 효과에 의한 고령에서의 IBD 이환율이 적기 때문으로 생각된다. 둘째, 국내 고령

Table 1. Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients

| Differential diagnosis | Symptoms | Distinguishing points |
|----------------------------|---|--|
| Infectious enterocolitis | Acute onset of diarrhea High fever Sometimes bloody stool | Recent use of antibiotics Rapid resolution with appropriate antibiotic therapy Stool samples for pathogenic organisms, including <i>C. difficile</i> |
| Ischemic colitis | Sudden onset of abdominal pain followed by bloody stool Localized pain (especially left-sided) | Underlying cardiovascular disease, diabetes, hypertension Segmental colitis (typically left-sided) Rectal sparing Single linear ulcer along the antimesenteric border |
| Diverticulitis | Acute onset of abdominal pain Localized pain Sometimes bloody stool or diarrhea | Underlying diverticular disease Focal or segmental colitis around the inflammation |
| Microscopic colitis | Non-bloody diarrhea No abdominal pain | Normal macroscopic findings Histologic finding is important for diagnosis Use of contributing drugs (especially, NSAIDs, PPIs, SSRIs) |
| NSAIDs-induced enteropathy | Abdominal pain Sometimes bloody stool or diarrhea | History of NSAIDs use Acute: isolated ulcerative or erosive lesions Chronic: diaphragm-like stricture in small bowel |
| Radiation colitis | Blood stool No abdominal pain | Past history of abdomino-pelvic radiation Neovascular ectasias |
| Rectal ulcer syndrome | Bloody stool Tenesmus/urgency No abdominal pain | Underlying constipation with straining Often accompanied rectal mucosal prolapse |
| Colorectal cancer | Bowel habit change Abdominal pain Bloody stool Weight loss | Mass-like lesion Family history of colorectal cancer |

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PPI, proton-pump inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

에서 진단되는 IBD 환자의 비율이 특히 CD에서 서구와 비교하여 낮은 수치를 보이고 있는데 이는 서구와 달리 소장형 병변이 많은 관계로 과소 진단율(underestimate)이 높고, 병인, 임상증상, 유전적 요인 등이 차이를 보이기 때문으로 생각된다.⁹

2. 진단

고령에서 IBD 진단을 위한 평가 방법과 도구들은 젊은 성인과 비교하여 다르지 않다. 하지만, 고령에서는 젊은 성인에 비해 감별 진단의 종류가 더 다양하기 때문에 진단이 다소 어려울 수 있다. 고령에서는 감염성 대장염, 현미경적 대장염(microscopic colitis), 계실염, 허혈성 대장염, 약제유발성 대장 병변 및 대장암 등이 IBD와 유사한 증상을 나타낼 수 있으며, 혈변, 급박변, 복통, 설사, 체중감소 등이 있는 경우에는 감별 진단에 IBD가 포함되어야 한다(Table 1). 젊은 성인의 IBD 환자들은 고전적인 증상을 보이는 경우가 많다. 가령, UC는 직장출혈, 뒤무직, 설사, 점액변 등의 증상이 특징적인 반면, CD는 복통을 동반한 설사, 체중감소, 항문 주위 병변 등의 증상이 특징적이다. 하지만, 고령에 발생한 CD 환자는 젊은 성인에 비해 복통과 체중감소 등이 덜하고 증상이 천천히 발현되는 특성이 있으며 심지어 경도의 빈혈이나 체중감소 등의 미묘한 증상만 보이는 경우도 있다.¹⁰⁻¹³ 서구의 인구기반 코호트 연구에서는 고령의 CD 환자에서 대장형 병변이 젊은 성인에 비해 흔하기 때문에 혈변이 젊은 CD 환자에서보다 흔하다는 보고가 있었지만,¹⁰ 국내 3차기관 연구에서는 이와 반대로 고령의 CD 환자에서 대장형 병변이 더 적었으며 진단 시 혈변을 보이는 경우는 약 4% vs. 18%로 고령에서 더 적었다.⁹ UC의 증상은 고령에서 젊은 성인과 비교하여 비슷한 양상을 보인다. 다만, 서구의 연구에서는 고령의 UC 환자에서 입원율이 더 높았지만(hazard ratio [HR] 1.29; 95% CI 1.01-1.63),⁸ 국내 코호트 연구에서는 30년간 누적 입원율에서 11.9% vs. 18.1% ($p=0.24$)로 차이가 없었다.¹⁴

프랑스의 코호트 연구에서는 젊은 성인에서 IBD로 진단된 환자들은 고령에서 진단된 IBD 환자에 비해 더 많은 수에서 IBD 가족력이 있었는데(7% vs. 3%),¹⁰ 이는 젊은 나이에 진단된 환자일수록 환경적 요인의 영향보다 유전적 요인의 영향을 더 강하게 받음을 시사한다. 반면, 흡연력은 어린 나이에 IBD로 진단받은 환자에서는 중요한 위험 요인이 아니며 고령에서 IBD로 진단된 환자에서 더 두드러진 위험 요소이다. 실제로 미국의 인구기반 연구에 의하면 40세 이상에서 진단된 CD 환자의 흡연력은 약 47%로 일반 인구의 27%보다 더 높았다($p=0.005$).¹⁵ 이러한 차이들을 제외하고 IBD 발생의 위험 인자는 고령과 젊은 성인에서 모두 비슷하다. 다만, 국내 코호트 연구에서는 UC에서 고령 발생과 젊은 성인 발생 모두에서

가족력은 약 5%로 비슷하였는데, 이는 국내 IBD 환자의 유전적 소인이 서구와 다르기 때문으로 생각된다.¹⁴

3. 질병의 경과

서구의 CD 환자에는 고령에서 진단 되었을 때 젊은 성인에 비해 대장에 병변이 있는 경우가 많은 것으로 알려져 있으며 고령의 CD에서 소장형 병변(L1 표현형)보다 대장형 병변(L2 표현형)이 더 흔하다는 연구 결과들이 있다.^{6,10,16} 프랑스와 헝가리의 인구기반 코호트 연구에 의하면 고령에서 진단된 CD 환자의 60-65%에서 대장형 병변(L2 표현형)을 보고하였다.^{10,16} 하지만 국내 3차 단일기관 연구에서는 이보다 적은 약 37%에서 대장에 병변(L2+L3 표현형)이 있었고 오히려 젊은 성인(73%)에 비하여 적었으며 가장 흔한 병변의 위치는 말단 회장(L1 표현형)이었다.⁹ 다른 국내 다기관 연구에서는 소장형 병변(L1 표현형)이 앞선 단일기관 연구보다는 적었으나(36.7%), 다른 연령대와의 비교에서는 높았다($p<0.001$).¹⁷ 또한, 서구에서는 고령에서 진단 시 협착형은 비슷하거나 많은 반면 누공형 병변이 더 적다는 체계적 문헌고찰과 코호트 연구가 있으나,^{16,18} 국내 보고에서는 차이가 없다는 다기관 연구 결과와,¹⁷ 젊은 성인에 비해 협착형과 누공형 모두 통계적 차이는 없었지만 더 많은 성향을 보였다는 단일기관 연구가 있다.⁹ 진단 시 항문 주위 병변은 서양과 국내 동일하게 고령에서 더 적었다.^{9,17,18} UC에서는 프랑스와 헝가리 코호트 연구에서 고령에서 진단 시 광범위대장염이 18-26%로 젊은 성인과 비슷한 반면 좌측대장염은 45-61%로 젊은 성인보다 더 많은 성향을 보였으나,^{10,16} 국내 코호트 연구에서는 고령에서 진단 시 광범위대장염이 약 20%, 좌측대장염이 약 18% 정도로 젊은 성인과 비교하여 비슷하였다.¹⁴

서구의 연구 결과들을 종합하면 고령에서 더 양호한 예후를 보이는 질병의 표현형이 많다는 것을 시사하지만, 국내 연구 결과들은 상당 부분 서구와는 다른 결과를 보여주고 있어서 진단 시 연령 자체에 따른 예후의 차이를 설명하기에는 아직까지 근거가 부족하다. 뿐만 아니라 서구의 코호트 연구에서 고령에서 진단된 CD와 젊은 성인의 CD는 장기간 추적 관찰 누적 위장관 절제술에서 차이를 보이지 못하였으며,^{6,16,19} 네덜란드의 코호트 연구에서도 고령에서 진단된 UC 환자에서 10년 누적 장절제술의 위험성이 더 증가하지는 않았다(8.0% vs. 7.8%).⁶ 이와 비슷하게 국내의 코호트 연구에서도 UC 환자에서 10년 누적 장절제술은 서구의 연구 결과와 비교하였을 때 절대적인 수치는 적었지만 연령에 따른 비교에서는 비슷한 성향을 보였으며(2.3% vs. 1.8%; $p=0.98$)¹⁴, 단일 3차기관의 CD 환자에서 장기간 추적 관찰 누적 위장관 절제술은 차이가 없었고(33% vs. 29%, $p=0.58$) 다기관 CD 환자 연구에서도 비슷한 결과를 보였다.^{9,17} 따라서 고령의 IBD 환

자의 치료에서는 진단 당시 연령에 기반하여 장기 예후를 예측하기보다는 개별적인 증상과 동반 질환 등에 맞추어 치료 전략을 계획하는 것이 더 바람직하다.

4. 치료

최근 생물학적 제제 및 새로운 소분자약제 등에서 많은 IBD 관련 임상 연구들이 진행되고 있지만 65세 이상의 고령 환자들은 임상에 포함되는 환자 수가 적거나 제외되는 경우가 많기 때문에 최근의 IBD 치료에 관한 가이드라인들은 주로 젊은 성인에 맞추어져 있는 경우가 많다. 고령의 IBD 환자에서 약물을 선택할 때는 약물의 효과뿐만 아니라 감염 등 잠재적 부작용, 동반 질환에 따른 다약제 복용과 약물 간의 상호작용, 복잡한 약물 요법의 순응도 등을 함께 고려해야 한다 (Table 2). 그리고 고령 환자는 전신 질환뿐만 아니라 치매, 인지기능 저하, 우울증 등의 신경정신과적 문제가 동반되어 있는 경우가 많으므로 종합적이고 체계적인 치료를 위해 다학제적 접근(multidisciplinary approach)을 통한 치료 전략을 모색해야 한다.

1) 아미노살리실레이트(5-ASA)

5-ASA는 경도-중등도 UC에서 관해의 유도요법과 유지요법에서 효과가 있지만, 최근 가이드라인에서는 CD에서 5-ASA는 더 이상 추천되지 않고 있다.²⁰ 고령의 IBD 환자에서 5-ASA의 효과는 젊은 성인과 비교하여 차이가 없으며,²¹ 5-ASA는 전신적인 면역억제 기능이 없기 때문에 고령에서도

비교적 안전하게 사용할 수 있는 약물이다. 다만, 5-ASA의 순응도는 서양에서 약 55-85%까지 다양하게 보고되고 있으며,²² 국내 연구에서도 약 80% 정도로 보고하고 있다.²³ 최근 하루 1회 복용하는 multi matrix (MMX) 약물이 개발되어 기존의 분할 요법의 약물과 비교하여 효과면에서는 동등하면서 순응도면에서 도움이 될 수 있다.²² 비록 5-ASA는 부작용이 드물고 임신부에서도 비교적 안전하게 사용되는 약물이지만 고령에서 사용할 경우에는 드물지만 신독성에 유의해야 한다. 영국에서의 코호트 연구에 의하면 5-ASA를 복용하고 신기능 저하가 발생하였을 때까지의 기간은 평균 3년이었고 발생률은 1/4,000인년이었으며, 인간백혈구항원(human leukocyte antigen)의 유전적 소인이 관여하는 것으로 나타났다.²⁴ 따라서 처음 5-ASA를 사용하고 2-3개월 후에는 신기능 평가가 필요하며 이후부터는 매년 확인하는 것이 권유된다.²⁰ 다만, 고령에서의 별도의 지침은 없으므로 고령에서는 이보다 더 면밀한 관찰이 요구되며 특히 신기능 저하가 동반되어 있는 경우에는 주의 깊게 사용되어야 한다.

2) 스테로이드

스테로이드는 고령에서도 젊은 성인과 비슷한 효과를 보이며, 연령을 불문하고 IBD에서 관해 유도를 위해 흔히 사용하는 약물이다.^{21,25} 하지만, 스테로이드는 고혈압, 당뇨, 녹내장, 백내장, 골다공증, 골절, 인지기능 저하 등을 악화시킬 수 있으며, 호르몬 불균형으로 인해 불안증, 우울증, 피곤, 수면장애 등을 유발할 수도 있다. 또한 스테로이드는 심각한 감염과

Table 2. Medical Treatment Considerations for Elderly Patients with Inflammatory Bowel Disease

| Drug class | Considerations | Interactions |
|--------------------|--|---|
| Mesalazine (5-ASA) | Nephrotoxicity (close monitoring in patients with renal impairment) | Increase the anticoagulant activity of warfarin Increase the risk of leukopenia with use of thiopurines |
| Thiopurines | Only maintenance treatment Increase the risk of lymphoma and non-melanoma skin cancer | Increase the risk of myelotoxicity with use of allopurinol Increase the risk of leukopenia with use of mesalazine Decrease the anticoagulant activity of warfarin |
| Corticosteroids | Increase the risk for osteoporosis, infections, depression, diabetes, hypertension, adrenal suppression, etc Preference for budesonide or beclomethasone over prednisolone in patients with risk of treatment-related complications | Antiepileptic agents reduce the efficacy of corticosteroids May increase the hypokalemia effects of diuretics May increase the anticoagulant activity of warfarin May decrease the efficacy of antidiabetic agents |
| Anti-TNF agents | Preference for monotherapy over combination therapy in patients with risk of treatment-related complications | Suppress the formation of antidrug antibody with use of thiopurines |
| Vedolizumab | Preference for patients with high risk adverse ^a | No change of pharmacokinetics with use of thiopurines |
| Ustekinumab | Preference for patients with high risk adverse ^a | Potential immunosuppression with use of thiopurines |
| Tofacitinib | Increase the risk of VTE with 10 mg twice daily in patients with cardiovascular disease risks | Potential interactions with drugs that are substrates of CYP2C19 |
| Cyclosporine | Best if avoided, especially in patients with hypertension and renal impairment | Increase the risk of nephrotoxicity with use of nephrotoxic agents |

TNF, tumor necrosis factor; VTE, venous thromboembolism.

^aRisk adverse: prior serious infections, prior malignancy, advanced age, multiple comorbidities.

가장 관련이 있는 약물이기 때문에 감염에 취약한 고령에서 사용할 때는 주의가 필요하다. 특히, 스테로이드는 유지요법에서는 효과가 없기 때문에 장기간의 사용은 반드시 피해야 하며, 혹시라도 고령의 IBD 환자에서 장기간 사용이 필요한 경우에는 위에 언급한 여러 부작용의 발생의 위험성을 줄이기 위한 노력이 필요하다.

부테소나이드(budesonide)는 높은 생체 대사율로 인해 전신 부작용이 적은 스테로이드 제제로 기존의 스테로이드에 비해 전신적인 부작용이 적으며(33% vs. 55%), 호르몬 불균형 및 골밀도 감소 등과도 관계가 적다.^{26,27} 체계적 문헌고찰에 의하면 부테소나이드-MMX 9 mg 하루 1회 복용은 경도-중등도 UC의 광범위대장염에서 효과는 없었지만 좌측대장염에서는 유의미한 효과가 있었다(RR 2.98; 95% CI 1.56-5.67).²⁸ 반면 한 무작위 대조군 비교 연구에서는(343명) 분할 복용 부테소나이드가 메살라진(mesalazine)과 비교하여 8주차 관해 유도에서 열등 하였다는 연구 결과도 있었다(RR 0.72; 95% CI 0.57-0.91).²⁸ CD에서는 무작위 대조군 비교 연구에서 부테소나이드-MMX 9 mg 하루 1회 복용은 경도-중등도 소대장형 CD에서 프레드니솔론(prednisolone) 40 mg 감량 요법과 비교하여 8주차 관해에서 차이를 보이지 않은 반면(51% vs. 53%), 부작용은 더 적었다(30% vs. 14%, $p=0.006$).²⁹ 따라서 부테소나이드는 5-ASA에 반응이 없는 경도-중등도의 소대장형 CD 또는 좌측대장염 UC의 고령 환자에서 좋은 대안이 될 수 있다.

Beclomethasone dipropionate (BDP)는 국소작용(topically acting)하는 2세대 경구 스테로이드로 기존의 1세대 스테로이드 제제의 좋은 대안이 될 수 있다. 한 무작위 대조군 비교 연구에서 BDP 5 mg 하루 1회 복용은 경도-중등도 UC에서 프레드니솔론과 비교하여 4주차 임상 반응률에서 열등하지 않았다(64.6% vs. 66.2%, $p=0.78$).³⁰ 또한 BDP 5 mg 1회 복용은 5-ASA 2.4 g과 동등한 임상 관해율을 보였으며(63.0% vs. 62.5%), 비록 기저 코티솔 수치는 BDP군에서 유의하게 감소하였으나 뇌하수체-부신 기능 저하의 증상은 보이지 않았다.³¹

3) 면역조절제

티오퓨린(thiopurine)은 고령의 IBD 환자에서 젊은 성인과 비교하여 동등한 효과를 보이지만,³² 고령에서는 악성 종양과 감염의 위험성이 높아 주의가 필요하다. 티오퓨린은 비호지킨 림프종의 위험을 증가시킬 수 있으며 특히 림프종은 연령이 증가하면서 발생 위험이 높아진다.³³ 프랑스의 코호트 연구에서 고령의 IBD 환자에서 티오퓨린을 복용하였을 때 림프종의 발생은 50세 이하와 비교하여 1,000인년당 5.41 vs. 0.37로 유의한 차이가 있었으며, 티오퓨린을 복용하지 않는 경우에도 더 높았다(1.68 vs. 0).³³ 비흑색종피부암(nonmelanoma skin

cancer)도 티오퓨린 사용 시 고려해야 할 악성 질환이다. 프랑스의 코호트 연구에서 티오퓨린을 복용하는 65세 이상의 IBD 환자는 50세 이하와 비교하였을 때 비흑색종피부암의 발생률이 1,000인년당 4.04 vs. 0.66으로 더 높았으며, 비호지킨 림프종과 마찬가지로 티오퓨린을 복용하지 않은 경우에도 더 높았다(0.84 vs. 0).³⁴ 프랑스의 빅데이터 분석에서 189,289명의 IBD 환자에서 림프종의 발생률은 티오퓨린 단독 치료에서 0.54/1,000인년(95% CI 0.41-0.67)이었고 항TNF제제(tumor necrosis factor- α inhibitors)와 병합 치료 시 0.95/1,000인년(95% CI 0.45-1.45)으로 병합 치료에서 더 위험성이 증가함을 보고하여 고령에서 티오퓨린과 항TNF제제의 병합 치료는 특히 주의가 필요하다.³⁵ 반면 최근 메타분석 연구에서 티오퓨린은 UC에서 고등급이형성 또는 대장암의 발생에서 예방적 효과를 보이지만 CD에서는 효과를 보이지 못하였다는 연구 결과도 있었다.³⁶ 따라서 고령에서는 티오퓨린 사용에 따른 대장암의 예방 효과는 림프종 및 비흑색종피부암 발생의 위험성과 비교하여 이득과 위해를 따져 보아야 한다. 악성 종양의 측면에서 메토크렉세이트(methotrexate)는 고령에서 좋은 대안이 될 수 있다. 메토크렉세이트는 아직까지 악성 종양의 위험도 증가와 관련된 보고가 없다.³⁷ 다만, 메토크렉세이트는 간독성으로 인하여 약물 중단 위험도가 6-8% 정도이며, 골수억제가 1% 정도이고, 드물게 급성 간질성 폐렴이 보고되고 있다.³⁷

스페인에서 3,931명의 IBD 환자를 장기간 추적 관찰 하였을 때 티오퓨린 부작용의 발생 기간은 중간값이 1개월이었으며 누적 위험도는 26%였다.³² 부작용은 구역(8%), 간독성(4%), 골수억제(4%), 체장염(4%) 등이 있었으며 림프종은 4명(0.1%)에서 발생하였다.³² 고령에서 티오퓨린의 사용은 젊은 성인과 비교하여 간독성은 더 흔하고 체장염은 비교적 적었다는 보고가 있다.³⁸ 또 다른 스페인의 코호트 연구에서 48,752명의 IBD 환자에서 티오퓨린을 60세 이상(1,888명)에서 시작하였을 때 50세 이하(15,477명)에서 시작한 환자에 비해 감염의 위험이 더 높았음을 보고하였으나(3.6% vs. 2.0%, $p<0.001$), 감염으로 인해 티오퓨린을 중단하는 경우는 두 군 간에 차이가 없었다.³⁹

4) 항TNF제제

항TNF제제의 고령에서의 효과에 대해서는 아직 명확한 결론을 내리지 못하고 있다. 비록 몇몇 코호트 연구 또는 후향적 관찰 연구에서 고령에서 항TNF제제의 효과가 더 낮다고 보고하였으나,^{40,41} UC 환자를 대상으로 한 4개(ACT1, ACT2, PURSUIT-SC, PURSUIT-Maintenance)의 무작위 대조군 비교 연구의 메타분석(60세 이상, 231명/2,257명)에서 항TNF제제의 효과는 관해유도(OR 1.05; 95% CI 0.33-3.39)와 관해유

지(OR 0.49; 95% CI 0.18-1.33)에서 의미 있는 차이를 보이지 못하였다.⁴² 최근 네덜란드에서 시행한 코호트 연구에서도 항TNF제제를 처음 시작한 895명의 IBD 환자(CD 75.9%)를 46개월(18-97개월)동안 관찰하였을 때 불충분한 효과로 인하여 중단하는 경우가 60세 이상에서 40세 이하와 비교하여 sub-hazard rate (SHR) 1.11 (95% CI 0.63-1.95)로 통계적 차이를 보이지는 못하였다.⁴³

고령에서 항TNF제제의 안전성에 대해서는 많은 연구들이 발표되고 있다. 항TNF제제를 사용한 자가면역 질환의 메타분석(60세 이상 항TNF제제 사용 4,719명, IBD 349명; 60세 이하 항TNF제제 사용 13,305명; 60세 이상 대조군 3,961명)에서 모든 감염은 고령에서 더 높았고(13% vs. 6%; OR 2.28; 95% CI 1.57-3.31) 항TNF제제를 사용하지 않은 고령군과의 비교에서도 더 높았다(OR 3.60; 95% CI 1.62-8.01).⁴⁴ 반면 악성 종양의 위험도는 3배 더 높았으나(OR 3.07; 95% CI 1.98-4.62), 이는 항TNF제제를 사용하지 않은 고령의 환자와는 통계적 차이가 없었다.⁴⁴ 반면 앞서 소개한 4개의 무작위 대조군 비교 연구 메타분석에서는 비록 고령에서 심각한 부작용의 비율은 더 높았지만(20% vs. 10%), 이는 연령에 의한 차이였으며 항TNF제제와 관련된 부작용의 증가는 없었다.⁴² 네덜란드의 코호트 연구에서도 비록 항TNF제제의 심각한 부작용은 고령에서 더 많았지만(61.2% vs. 12.4%/1,000인년, $p < 0.001$) 부작용으로 인하여 중단한 고령의 환자는 SHR 1.52 (95% CI 0.83-2.76)로 차이를 보이지 못하였다.⁴³ 하지만 이들 연구는 면역조절제와의 병합요법 등을 고려하지 않은 단점이 있는데, 한 후향적 관찰 연구에서는 항TNF제제의 병합요법에서 항TNF제제 단독요법과 비교하여 항TNF제제의 중단 비율이 높았으며(HR 2.20; 95% CI 1.12-4.32) 이는 동반 질환과 관계가 있었다(HR 1.15; 95% CI 1.01-1.33).⁴⁵ 반면, CD에서 조기 항TNF제제의 병합요법의 효과를 연구한 REACT 연구의 사후분석(60세 이상, 173명/1,981명)에서는 고령에서 병합요법이 단독요법에 비해 스테로이드관해(corticosteroid-free) 효과는 비슷하였으며 주요 부작용은 차이가 없었다.⁴⁶ 네덜란드의 코호트 연구에서도 고령에서 병합요법은 심각한 감염의 위험성을 높이지 않았으나($p=0.857$), 병합요법을 시행한 고령의 환자에서 항TNF제제의 실패의 위험도를 낮추었다(SHR 0.78; 95% CI 0.62-0.98; $p=0.03$).⁴³

이상의 결과를 종합해보면, 고령에서 항TNF제제는 젊은 성인과 비교하여 비슷한 효과를 보이며 감염 등에서 더 높은 부작용의 위험성이 있지만 일정 부분 연령에 의한 차이를 고려해야 한다. 따라서 일부 발생할 수 있는 감염성 질환 등의 작은 위험을 감안하더라도 약물의 효과를 고려할 때 필요 시 항TNF제제는 적극 고려되어야 한다. 또한 병합요법은 심각한 전신 질환이 동반되지 않은 환자에서는 이득과 위험을 고

려하여 사용해 볼 수 있다.

5) 새로운 생물학적 제제 및 소분자약제

베돌리주맵(vedolizumab)은 장특이성(gut specificity) 작용으로 인하여 전신적인 면역억제 작용이 적고 비교적 안전하게 사용될 수 있는 약물이다. GEMINI 연구에서 베돌리주맵은 전 연령대에서 고른 효과와 안전성을 보여주었다.^{47,48} 또한, 최근 5년간 2,800명 이상의 환자에서 베돌리주맵은 감염성 질환의 위험성을 높이지 않았으며, 기회감염과 악성 종양은 일반적인 IBD 환자의 예후와 비교하여 증가하지 않았다.⁴⁹ 따라서 아직까지 고령에서의 안전성에 대한 연구 데이터는 부족하지만 감염의 합병증 발생이 위험성이 높은 고령에서는 좋은 대안이 될 수 있다.

우스테키누맵(ustekinumab)은 아직까지 고령에서의 사용과 관련된 자료가 적다. 다만 UNITI, UNIFI 연구에서 모든 연령에서 심각한 부작용 또는 심각한 감염의 위험성은 증가하지 않았다.^{50,51} IM-UNITI long-term extension 연구에서도 우스테키누맵은 위약군 대비 96주까지 부작용과 심각한 감염의 위험성을 높이지 않았다.⁵² 다만, 결핵이 유행 지역의 환자 중 1명에서 있었다.⁵² 건선에서의 장기간 임상 연구와 등록 데이터에서도 우스테키누맵은 안전성을 보였으며 심각한 감염이나 악성 종양은 드물었다.⁵³⁻⁵⁵ 따라서 우스테키누맵도 감염의 합병증 발생의 위험성이 높은 고령에서 좋은 대안이 될 수 있다.

토파시티닙(tofacitinib)의 안전성에 관한 연구들은 대부분 류마티스 질환에서 보고되었다. 5개의 무작위 대조군 비교 연구 메타분석(65세 이상, 15.3%)에서 고령에서 5 mg 하루 2회 복용, 10 mg 하루 2회 복용 모두 젊은 성인과 비교하여 효과는 비슷하였으나 부작용은 더 흔하였다.⁵⁶ 하지만 고령의 위약군과 비교하여 약물의 위험성의 증가는 없었다.⁵⁶ 다만, 토파시티닙 10 mg 2회 복용군과, 5 mg 2회 복용군은 각각 고령의 위약군과 비교하여 심각한 감염(incidence rates [IR] 7.6 vs. 4.7 vs. 0/100인년), 기회감염(IR 2.35 vs. 0.76 vs. 0/100인년), 대상포진(IR 5.5 vs. 3.1 vs. 0/100인년) 등에서 발생률이 더 높았다.⁵⁶ 몇몇 임상 연구에서 janus kinase 저해제(JAK저해제)와 정맥혈전증(venous thromboembolism)과의 관련성이 제시되었고, 이후의 시판 후 안정성 연구에서 50세 이상에서 1가지 이상의 심혈관 질환 위험인자가 있을 경우 10 mg 2회 복용 환자에서 5 mg 2회 복용 환자에 비해 정맥혈전증의 위험성이 증가하였다.⁵⁷ 이로 인해 미국 Food and Drug Administration에서는 2019년에 고령에서 10 mg 2회 복용에 대해 경고문구를 삽입하였으며, European Medicines Agency에서는 주의를 권고하였다.

5. 영양

IBD 환자에서는 적은 식사량, 흡수 불량, 장관 누출, 많은 열량의 소모, 약물 상호 작용 등으로 인해 영양 결핍의 위험성이 높으며 이는 감염의 위험성을 증가시킬 뿐만 아니라 합병증 발생의 위험을 높인다. 환자-대조군 관찰 연구에서 IBD 환자는 정상인에 비해 여러 영양 지표 별로 영양 결핍의 유병률이 25-70%, 심각한 영양 결핍은 1-30% 정도였다.⁵⁸ 특히 고령 환자에서 영양 결핍이 더 만연하기 때문에 고령의 IBD 환자에서는 영양 상태에 대해 더욱 면밀한 관찰과 치료가 필요하다. 체계적 문헌고찰에서 비타민 D를 하루 700-800 IU 복용하면 고관절 및 비척추 골절의 위험도가 감소한다는 연구 결과가 있다.⁵⁹ 고령에서는 골절의 위험성을 줄이기 위해 비타민 D와 칼슘을 충분히 공급해주어야 하며 장기간의 스테로이드 사용은 반드시 피해야 한다. 그리고 매년 골밀도 검사를 시행하는 것이 권장된다. 또한 IBD 환자에서는 많은 경우에 있어서 빈혈로 인해 철분제의 공급이 필요하며 특히 고령에서는 더욱 충분한 철분의 공급이 필요하다. 다만, 철분제는 고령에서 변비나 복부 불편감 등의 부작용을 유발할 수 있으므로 처방 시 충분한 설명이 필요하다.

6. 예방접종

연령이 증가함에 따라 감염성 질환 및 이와 관련된 합병증의 위험성이 증가하기 때문에 고령의 IBD 환자에서 예방접종을 적절히 시행하는 것은 매우 중요하다. 임상 의사는 예방접종을 통해 면역억제 치료와 관련된 감염의 위험을 최소화 할 수 있기 때문에 고령의 환자가 최신의 예방접종을 받을 수 있도록 노력해야 한다. IBD 환자에서 예방접종의 계획은 모든 연령대에서 비슷하지만 고령에서 특히 고려해야 하는 예방접종에는 대상포진, 인플루엔자, 폐렴구균 및 간염 등이 포함된다. 특히 토파시티닙을 투여 예정인 고령 환자에서는 대상포진 예방접종이 반드시 필요하다. 대상포진 예방접종은 50세 이상에서 정상 면역 상태에서 1회 접종이 권장되며, 면역억제 치료 4주 전 접종이 완료되어야 하고 치료 중단 후에는 최소 3개월이 지나서 접종을 고려해야 한다. 또한, 폐렴구균의 경우 65세 이전에 pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPSV23) 2차 접종을 마쳤다고 하더라도, 5년 이상 경과하고 65세 이상이 되었을 때 PPSV23 3차 접종을 권고하며, 65세 이상에서 pneumococcal conjugate vaccine 13 (PCV13)을 접종하였을 때는 최소 8주 후에 PPSV23 1회 접종을 권장하고, 65세 이후에 PPSV23을 이미 접종한 경우에는 1년 후 PCV13 1회 접종을 권장한다.⁶⁰

7. 악성 종양의 감시

고령에서는 젊은 성인에 비해 대부분의 악성 종양의 발생

위험이 증가한다. 한 후향적 연구에서는 면역조절제, 생물학적제제의 사용과 관계 없이 고령의 IBD 환자에서 동일한 연령군의 대조군에 비해 대장암, 림프종, 비뇨기암, 전립선암, 유방암 등의 발생 위험이 높았다.⁶¹ 특히, 전형적 관찰 연구에서 티오피린의 사용과 관련하여 비호지킨림프종과 비흑색종 피부암 등의 발생이 증가함이 보고되었다.^{33,34}

IBD 환자는 질병의 이환 기간이 길어짐에 따라 일반적으로 대장암의 위험성이 증가하는 것으로 알려져 있다. 헝가리의 인구기반 코호트 연구에서는 UC에서 질병의 장기 이환 기간, 광범위 염증, 원발성경화성담관염(primary sclerosing cholangitis) 등이 대장암의 위험인자로 제시되었다.⁶² 프랑스의 전향 코호트 연구에서는 UC에서 광범위대장염은 좌측대장염에 비해 대장암의 발생률이 높았으며, 직장염은 대장암의 발생을 증가시키지 않았다.⁶³ IBD 환자(19,486명, CD 60%)는 일반인에 비해 대장암의 발생률이 2.2배 높았는데(95% CI 1.5-3.0, $p<0.001$), 10년 이상의 장기 이환 광범위염증은 7.0배(95% CI 4.4-10.5, $p<0.001$) 높았으나, 단기 이환 광범위염증은 통계적 차이를 보이지 못하였다($p=0.84$).⁶³

한편, IBD의 진단 시 연령 자체는 대장암의 발생 위험을 증가시키지 않는다는 연구 결과들과⁶⁴⁻⁶⁶ 고령에서 진단된 IBD 환자에서 대장암의 위험성이 증가한다는 연구 결과가⁶⁷ 혼재되어 있어서 이에 대해서는 아직 명확한 결론을 내리기 어렵다. 다만, 고령에서 진단된 IBD 환자들은 대장암의 진단까지의 기간이 더 짧다는 연구 결과들이 있다. 홍콩의 코호트 연구에서는 1,225명의 UC 환자(60세 이상에서 진단, 12.8%)를 중간값 11년 동안(6-16년) 추적 관찰하였을 때 편평이형성(flat dysplasia) 신생물의 진단까지 기간은 중간값 1년(0-13년)으로 60세 이하에서의 중간값 8년(3-13년)에 비해 이환 기간이 짧았다.⁶⁷ 네덜란드의 빅데이터 연구에서도 IBD의 진단 시 연령이 증가할수록 대장암 진단까지의 기간이 짧았다(HR for 10 years older age, 2.25; 95% CI 1.92-2.63).⁶⁸ 최근 영국소화기학회 가이드라인(British guidelines)에서는 IBD 환자들에서 진단 시점 8년 후부터 대장내시경 검사의 시작을 권유하고 있으나,²⁰ 연령, 염증의 정도, 범위, 협착, 원발성경화성담관염, 대장암의 가족력 등 대장암 발생의 위험 요소에 따라 필요시 검사 시작 시기를 단축할 수 있다.

결론

IBD 환자가 증가하면서 고령에서 진단되는 IBD 환자뿐만 아니라 고령에서 이환 되어 있는 IBD 환자도 함께 증가하고 있다. 고령화 사회에서 IBD를 진료하는 의사들에게 “고령에서의 염증성 장질환의 치료 – 무엇이 다르고 무엇을 알아야 하는가?”라는 질문은 점차 관심이 증가하고 있으며 또한 매우

중요한 요소이다. 하지만 아직까지 고령의 IBD 환자에 초점을 맞춘 증거 기반의 연구 결과는 부족한 실정이다. 앞으로 해결해야 할 질문은 고령에서 IBD가 발생하였을 때 실제로 젊은 성인과는 다른 질병 과정이 있는지를 알아내는 것이다. 고령과 젊은 환자의 질병 과정의 병태 생리학적 차이에 대한 이해를 높이는 연구는 현재 사용 가능한 약물에 대한 반응이 이 두 군에서 동일한지 여부를 결정하는 중요한 열쇠가 될 것이다. 또한 향후 추가 관련 연구는 치료 효과뿐만 아니라 고령의 IBD 환자에서 약물의 부작용을 함께 조사해야 한다. 지속적인 연구를 통해 고령의 IBD 환자에서의 질병의 특성을 이해하는 것은 이들 연령군에서 진단 과정과 치료 전략을 계획하는 데 크게 도움이 될 것이다.

REFERENCES

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017;390:2769-2778.
2. Park SH, Kim YJ, Rhee KH, et al. A 30-year trend analysis in the epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district of Seoul, Korea in 1986-2015. *J Crohns Colitis* 2019;13:1410-1417.
3. Coward S, Clement F, Benchimol EI, et al. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterology* 2019;156:1345-1353.e4.
4. Yang SK. How does the epidemiology of inflammatory bowel disease differ between east and west? A Korean perspective. *Inflamm Intest Dis* 2017;2:95-101.
5. Taleban S, Colombel JF, Mohler MJ, Fain MJ. Inflammatory bowel disease and the elderly: a review. *J Crohns Colitis* 2015;9:507-515.
6. Jeuring SF, van den Heuvel TR, Zeegers MP, et al. Epidemiology and long-term outcome of inflammatory bowel disease diagnosed at elderly age-an increasing distinct entity?. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1425-1434.
7. Nguyen GC, Sheng L, Benchimol EI. Health care utilization in elderly onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:777-782.
8. Statistics of national diseases of interest. [Internet]. Wonju: Health Insurance Review & Assessment Service; 2021 Feb 18 [cited 2021 Apr 30]. Available from <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrslnsInfo.do#none>
9. Song EM, Kim N, Lee SH, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly-onset Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:417-425.
10. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 2014;63:423-432.
11. Harper PC, McAuliffe TL, Beeken WL. Crohn's disease in the elderly. A statistical comparison with younger patients matched for sex and duration of disease. *Arch Intern Med* 1986;146:753-755.
12. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Nicolakis D, Ifantis T, Cheracakis P, Merikas EG. Crohn's disease in the elderly: clinical features and long-term outcome of 19 Greek patients. *Dig Liver Dis* 2000;32:498-503.
13. Riegler G, Tartaglione MT, Carratù R, et al. Age-related clinical severity at diagnosis in 1705 patients with ulcerative colitis: a study by GISC (Italian Colon-Rectum Study Group). *Dig Dis Sci* 2000;45:462-465.
14. Park SH, Jeong SK, Lee JH, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly-onset ulcerative colitis in a population-based cohort in the Songpa-Kangdong district of Seoul, Korea. *Gut Liver* 2021 Jan 19. [Epub ahead of print]
15. Regueiro M, Kip KE, Cheung O, Hegazi RA, Plevy S. Cigarette smoking and age at diagnosis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:42-47.
16. Lakatos PL, David G, Pandur T, et al. IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *J Crohns Colitis* 2011;5:5-13.
17. Hwang SW, Kim JH, Im JP, et al. Influence of age at diagnosis on the clinical characteristics of Crohn's disease in Korea: results from the CONNECT study. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1716-1722.
18. Ananthakrishnan AN, Shi HY, Tang W, et al. Systematic review and meta-analysis: phenotype and clinical outcomes of older-onset inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:1224-1236.
19. Heresbach D, Alexandre JL, Bretagne JF, et al. Crohn's disease in the over-60 age group: a population based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:657-664.
20. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68 Suppl 3:s1-s106.
21. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:391-405.
22. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD000543.
23. Kim SB, Kim KO, Jang BI, et al. Patients' beliefs and attitudes about their treatment for inflammatory bowel disease in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:575-580.
24. Heap GA, So K, Weedon M, et al. Clinical features and HLA association of 5-aminosalicylate (5-ASA)-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:149-158.
25. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Inflammatory bowel disease in the elderly is associated with worse outcomes: a national study of hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:182-189.
26. Löfberg R, Danielsson A, Suhr O, et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996;110:1713-1718.
27. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, et al. Bone mineral density in rela-

- tion to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:113-121.
28. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD007698.
 29. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998;115:835-840.
 30. Van Assche G, Manguso F, Zibellini M, et al. Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized, parallel group study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:708-715.
 31. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1471-1480.
 32. Chaparro M, Ordás I, Cabré E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1404-1410.
 33. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-1625.
 34. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:1621-28.e285.
 35. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017;318:1679-1686.
 36. Lu MJ, Qiu XY, Mao XQ, Li XT, Zhang HJ. Systematic review with meta-analysis: thiopurines decrease the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:318-331.
 37. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:224-233.
 38. Mañosa M, Calafat M, de Francisco R, et al. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:605-614.
 39. Calafat M, Mañosa M, Cañete F, et al. Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:780-788.
 40. Porcari S, Viola A, Orlando A, et al. Persistence on anti-tumour necrosis factor therapy in older patients with inflammatory bowel disease compared with younger patients: data from the sicilian network for inflammatory bowel diseases (SN-IBD). *Drugs Aging* 2020;37:383-392.
 41. Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:441-451.
 42. Cheng D, Cushing KC, Cai T, Ananthakrishnan AN. Safety and efficacy of tumor necrosis factor antagonists in older patients with ulcerative colitis: patient-level pooled analysis of data from randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:939-946.e4.
 43. de Jong ME, Smits LJ, van Ruyven B, et al. Increased Discontinuation rates of anti-TNF therapy in elderly inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2020;14:888-895.
 44. Borren NZ, Ananthakrishnan AN. Safety of biologic therapy in older patients with immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1736-1743.e4.
 45. Desai A, Zator ZA, de Silva P, et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:309-315.
 46. Singh S, Stitt LW, Zou G, et al. Early combined immunosuppression may be effective and safe in older patients with Crohn's disease: post hoc analysis of REACT. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1188-1194.
 47. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
 48. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-721.
 49. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839-851.
 50. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1201-1214.
 51. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-1960.
 52. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:65-77.
 53. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013;168:844-854.
 54. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1148-1158.
 55. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015;14:706-714.
 56. Curtis JR, Schulze-Koops H, Takiya L, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:390-400.
 57. Desai RJ, Pawar A, Khosrow-Khavar F, Weinblatt ME, Kim SC. Risk of venous thromboembolism associated with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort

- study. *Rheumatology (Oxford)* 2021 Mar 22 [Epub ahead of print]
58. Mijac DD, Janković GL, Jorga J, Krstić MN. Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. *Eur J Intern Med* 2010;21:315-319.
59. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-2264.
60. The Korean Society of Infectious Diseases. Vaccinations for adults. 3rd ed. Paju: KOONJA Publishing Inc., 2019.
61. Khan N, Vallarino C, Lissos T, Darr U, Luo M. Risk of malignancy in a nationwide cohort of elderly inflammatory bowel disease patients. *Drugs Aging* 2017;34:859-868.
62. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:205-211.
63. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166-175.e8.
64. Hou JK, Feagins LA, Waljee AK. Characteristics and behavior of elderly-onset inflammatory bowel disease: a multi-center US study. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2200-2205.
65. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-1095.
66. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-799.
67. Shi HY, Chan FK, Leung WK, et al. Natural history of elderly-onset ulcerative colitis: results from a territory-wide inflammatory bowel disease registry. *J Crohns Colitis* 2016;10:176-185.
68. Baars JE, Kuipers EJ, van Haastert M, Nicolaï JJ, Poen AC, van der Woude CJ. Age at diagnosis of inflammatory bowel disease influences early development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease patients: a nationwide, long-term survey. *J Gastroenterol* 2012;47:1308-1322.